



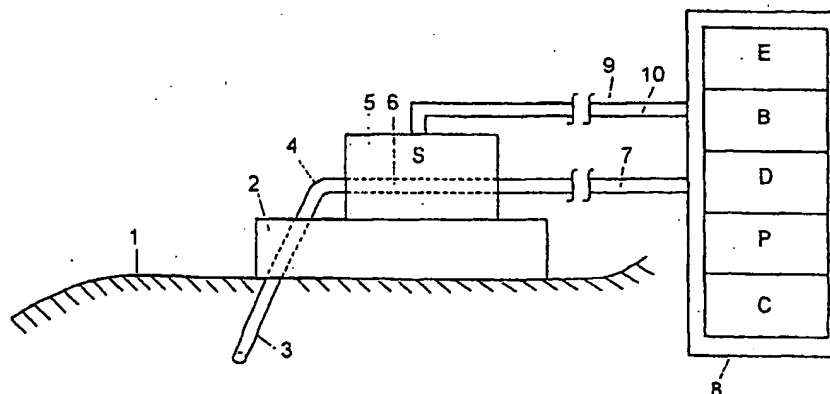
<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61B 5/00, 10/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/22977</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. April 2000 (27.04.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/03126</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. September 1999 (28.09.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 48 112.8 19. Oktober 1998 (19.10.98) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: KNOLL, Meinhard [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 9, D-48565 Steinfurt (DE).</p> <p>(74) Anwalt: PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR; Mozart- strasse 17, D-80336 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.</i></p>	

(54) Title: MINIMALLY INVASIVE SENSOR SYSTEM

(54) Bezeichnung: MINIMALINVASIVES SENSORSYSTEM

(57) Abstract

The invention relates to a minimally invasive sensor system for determining the concentration of substances in the human body. Sensor systems of this type are used in medical diagnosis, for example, for determining the concentration of glucose in blood or in the interstitial liquid, during the treatment of diabetics. The inventive minimally invasive sensor system is comprised of a hollow probe (3) which is provided for withdrawing a fluid from tissues and which is arranged on a support (2). A sensor (S) with a sensor element is also arranged on the support. The sensor (S) comprises a flow-through channel which is in spatial contact with the sensor element and which is directly connected to the interior of the hollow probe (3). The connection can also be provided with the aid of a hollow body connection (4). Micro-fluidic elements are used for the hollow probe (3), the hollow body connection (4) and for the sensor (S) so that the sensor (S) can carry out direct and continuous measurements of substance concentrations of liquids which are withdrawn from the tissue via the hollow probe (3).



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein minimalinvasives Sensorsystem zur Bestimmung von Stoffkonzentration im menschlichen Körper. Derartige Sensorsysteme werden in der medizinischen Diagnostik, beispielsweise zur Bestimmung der Konzentration an Glukose im Blut bzw. in der interstitiellen Flüssigkeit, bei der Therapie von Diabetikern verwendet. Das erfindungsgemässe minimalinvasive Sensorsystem besteht aus einer Hohlsonde (3) zur Entnahme eines Fluides aus Geweben, die an einem Träger (2) angeordnet ist. An dem Träger angeordnet ist weiterhin ein Sensor (S) mit einem Sensorelement. Der Sensor (S) besitzt einen Durchflusskanal, der mit dem Sensorelement in räumlichem Kontakt steht und mit dem Innenraum der Hohlsonde (3) unmittelbar verbunden ist. Die Verbindung kann auch über eine Hohlkörperverbindung (4) erfolgen. Für die Hohlsonde (3), die Hohlkörperverbindung (4) und den Sensor (S) werden mikrofluidische Elemente verwendet, so dass unmittelbare und kontinuierliche Messungen von Stoffkonzentrationen der über die Hohlsonde (3) dem Gewebe entnommenen Flüssigkeiten durch den Sensor (S) möglich sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5

10

Minimalinvasives Sensorsystem

15

Die Erfindung betrifft ein minimalinvasives Sensorsystem zur Bestimmung von Stoffkonzentrationen im menschlichen Körper. Derartige Sensorsysteme werden in der medizinischen Diagnostik, beispielsweise zur Bestimmung der Konzentration an Glukose im Blut bzw. in der interstitiellen Flüssigkeit bei der Therapie von Diabetikern verwendet.

20

Nach dem Stand der Technik, der beispielsweise in D. Moskone et al. "Ultrafiltrate Sampling Device for Continuous Monitoring", Medical and Biological Engineering and Computing," 1996, Band 34, Seiten 290 - 294 gegeben wird, bestehen Sensorsysteme zur Messung von Glukose im Blut aus einer Ultrafiltrationssonde, die mit einem dünnen und langen Schlauch zur Speicherung der gewonnenen Gewebsflüssigkeit verbunden ist. In regelmäßigen Zeitabständen wird die in diesem Speicherschlauch gespeicherte gewonnene

25

30

Gewebsflüssigkeit zu einem Sensor transferiert, der die in der Gewebsflüssigkeit befindliche Glukosekonzentration bestimmt. Die interstitielle Gewebsflüssigkeit wird dabei mit Hilfe von Unterdruck durch eine Ultrafiltrationsmembran in einer als Schleife subkutan gelegten Ultrafiltrationssonde aus dem Subkutangewebe gewonnen. Die Probevolumina liegen im Bereich von einigen 100 nl/min. Um die Volumina, die dem Sensor zugeführt werden können, weiter zu erhöhen, wird nach der Sammlung und Zwischenspeicherung der gewonnenen Gewebsflüssigkeit diese zusätzlich mittels eines Verdünnungspuffers verdünnt. Nachteilig ist bei derartigen Ultrafiltrationsverfahren, daß solche Systeme nur für eine chargenweise Probenvermessung eingesetzt werden können, denn die Messung der Stoffkonzentrationen erfolgt aufgrund der Zwischenspeicherung erheblich zeitversetzt. Ein direktes Monitoring von Stoffkonzentration am Menschen ist damit nicht möglich.

Ein weiterer Nachteil bei der Verwendung von Ultrafiltrationssonden besteht darin, daß diese aus einer Hohlfasermembran bestehen. Diese müssen gewöhnlich durch stabilere Materialien in ihrem inneren Lumen gestützt werden. Derartige Ultrafiltrationssonden sind nicht nur aufwendig herzustellen sondern sie weisen auch einen Durchmesser auf, der deutlich über dem Durchmesser von dünnen Stahlkanülen liegt, die beispielsweise in der Insulintherapie von Diabetikern eingesetzt werden. Die Akzeptanz zur Implantation derartig dicker Ultrafiltrationssonden ist bei Diabetikern daher verständlicherweise gering.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Sensorsystem zur Verfügung zu stellen, das die Messung von Stoffkonzentration im Blut oder in Gewebsflüssigkeiten von Lebewesen direkt, kontinuierlich und minimalinvasiv erlaubt und einfach und angenehm angewandt werden kann. Weiterhin ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung Verwendungen derartiger minimalinvasiver Sensorsysteme zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch das minimalinvasive Sensorsystem nach Anspruch 1 sowie die Verwendung eines derartigen minimalinvasiven Sensorsystems nach Anspruch 22 gelöst.

Das erfindungsgemäße minimalinvasive Sensorsystem weist einen Träger auf, an dem eine Sonde zur Fluidentnahme aus Geweben von Lebewesen sowie ein Durchflußsensor angeordnet sind. Der Durchflußsensor besitzt ein Sensorelement sowie einen Durchflußkanal, der mit dem Sensorelement in räumlichem Kontakt steht. Der Durchflußkanal und der Innenraum der Hohlsonde sind unmittelbar miteinander verbunden. Vorteilhaft an dem erfindungsgemäßen minimalinvasiven Sensorsystem ist insbesondere seine kleine Bauart aufgrund der kompakten Anordnung von Sonde und Sensorelement auf/an einem Träger sowie die direkte Vermessung der geringen gewonnenen Gewebsflüssigkeiten. Dadurch erübrigt sich eine Zwischenspeicherung oder eine Verdünnung der gewonnenen Gewebsflüssigkeiten vor der Messung der Stoffkonzentrationen im Sensor. Folglich ist eine direkte, wirklich kontinuierliche und minimalinvasive Bestimmung von Stoffkon-

zentrationen im Blut bzw. in den Geweben eines Lebewesens, insbesondere eines Menschen möglich. Weiterhin ist durch die kleine Bauart und geringen Dimensionen sowohl des Trägers, des Durchflußsensors als auch insbesondere der Hohlsonde die Belastung des Patienten nur sehr gering, so daß die Akzeptanz des erfindungsgemäßen minimalinvasiven Sensorsystems bei den Patienten erheblich höher ist als bei den Meßverfahren nach dem Stand der Technik.

Das erfindungsgemäße Sensorsystem kann verwendet werden, um physikalische, chemische und/oder biochemische Eigenschaften, insbesondere Stoffkonzentrationen in Lebewesen, insbesondere in deren Geweben und Körperflüssigkeiten, in vivo zu bestimmen.

Vorteilhafte Weiterbildungen des erfindungsgemäßen minimalinvasiven Sensorsystems sowie seiner Verwendungen werden in den jeweiligen abhängigen Ansprüchen gegeben.

Zur Aufnahme der Gewebs- oder Körperflüssigkeiten besitzt die Hohlsonde mikroskopische und/oder makroskopische Öffnungen. Dabei kann die Hohlsonde als endständige Hohlsonde ausgebildet sein, die an dem dem Durchflußsensor abgewandten Ende offen und/oder auf ihrer Mantelfläche perforiert oder porös ist. Dadurch wird erreicht, daß über die Öffnungen die Gewebsflüssigkeit oder die Körperflüssigkeit in die Hohlsonde eintritt und beispielsweise mit einer Vorrichtung zur Erzeugung eines Vakuums, insbesondere einer Saugpumpe oder einem Vakuumbehälter, der auf der der Hohlsonde abgewandten Seite des

Durchflußkanales des Durchflußsensors angeordnet ist, in Richtung des Durchflußsensors transportiert wird. Bei Verwendung mikrofluidischer Elemente für die Hohlsonde, die Hohlkörperverbindung zwischen der Hohlsonde und dem Durchflußsensor sowie für den Durchflußsensor können besonders geringe Gewebsflüssigkeitsmengen vermessen werden.

Zur Stabilisierung der Hohlsonde kann diese einen Armierungsträger, beispielsweise einen Draht, eine Nadel oder ein Faserbündel, beispielsweise ein Glasfaserbündel oder ein Kohlefaserbündel, enthalten. Ist dieser Armierungsträger entfernbar, so kann er nach Legen der Hohlsonde in das subkutane Gewebe entfernt werden, so daß der Tragekomfort für das erfindungsgemäße minimalinvasive Sensorsystem für einen Patienten verbessert wird.

Der Fluß der interstitiellen Flüssigkeit oder der Gewebsflüssigkeit in Richtung der Hohlsonde und damit die Menge an gesammelter, zu vermessender Flüssigkeit kann dadurch verbessert werden, daß an dem Träger mindestens eine als Kathode schaltbare Elektrode angeordnet ist. Als Gegenelektrode kann eine großflächige Anode verwendet werden. Beim Anlegen einer Spannung an die Kathode wird beispielsweise die interstitielle Flüssigkeit in Richtung der Kathode, d. h. in Richtung des Trägers gezogen und dadurch ein Fluß in Richtung der Hohlsonde erzeugt. Als weiterer Effekt quillt die Haut im Bereich der Kathode auf, so daß ein größeres Volumen an interstitieller Flüssigkeit im Bereich der Hohlsonde vorliegt. Idealerweise ist die Hohlsonde selbst oder der Armierungsträger,

sofern er in der Hohlsonde verbleibt, elektrisch leitend und als Kathode schaltbar ausgelegt. Dadurch ergibt sich eine Ausrichtung des oben beschriebenen elektrophoretischen/elektroosmotischen Flusses der interstitiellen Flüssigkeit auf die Hohlsonde hin. Die Hohlsonde kann in diesem Falle aus elektrisch leitendem Material, beispielsweise aus Edelstahl oder einem Edelmetall, bestehen oder elektrisch leitend, beispielsweise mit einem Metall, bedampft sein. Eine weitere Verstärkung und Ausrichtung des elektrophoretischen/elektroosmotischen Flusses der interstitiellen Flüssigkeit wird bewirkt, wenn an dem Träger weitere als Kathode schaltbare Elektroden angeordnet sind.

Die Hohlsonde des erfindungsgemäßen minimalinvasiven Sensorsystems ist nicht notwendigerweise als Ultrafiltrationssonde ausgebildet. In diesem Falle ist es günstig, zwischen der Hohlsonde und dem Durchflußsensor einen Fluidfilter anzuordnen. Weiterhin ist es vorteilhaft in diesem Bereich eine Gasblasenfalle vorzusehen, um unerwünschte Gasblasen aus dem Fluidstrom innerhalb der Hohlkörperverbindung oder des Durchflußsensors zu entfernen, um Störungen des Meßsystems zu vermeiden.

Da die Hohlsonde interstitielle Flüssigkeit oder Körperflüssigkeit sammelt, die neben dem zu vermessenden Stoff weitere Bestandteile enthält, kann zwischen der Hohlsonde und dem Durchflußsensor ein Voroxidationsreaktor zur Entfernung dieser störenden Stoffe angeordnet sein.

Als Durchflußsensoren für das erfindungsgemäße minimalinvasive Sensorsystem eignen sich Durchflußsensoren, die aus einer Grundplatte, einem darauf angeordneten plattenförmigen Kanalträger mit einer kanalartigen Aussparung sowie einem darauf wiederum angeordneten plattenförmigen Sensorträger mit einer flächigen Aussparung zur Aufnahme eines Sensorelementes bzw. statt des plattenförmigen Sensorträgers ein flächiges Sensorelement aufweisen. Die Grundplatte, der Kanalträger und der Sensorträger bzw. das Sensorelement sind miteinander abdichtend aufeinander so gestapelt, daß die flächige Aussparung bzw. das flächige Sensorelement sich über der kanalartigen Aussparung in dem Kanalträger befinden. Dadurch entsteht ein Durchflußsensor mit minimalen Abmessungen, der geeignet ist, die geringen Flüssigkeitsmengen präzise und unmittelbar kontinuierlich zu vermessen. Die Hohlsonde selbst kann dabei an dem Träger so angeordnet sein, daß ihr eines Ende die Grundplatte durchbricht und in die kanalartige Aussparung in den Kanalträger ragt.

Ein weiterer vorteilhafter Durchflußsensor, der geeignet ist zur Vermessung der geringen gesammelten Flüssigkeitsmengen besteht aus einem plattenförmigen Sensorträger, in dem mindestens ein sich verjüngendes, das Sensorelement enthaltende Containment eingebracht ist, das sich zwischen den beiden Oberflächen des Sensorträgers erstreckt sowie mindestens eine mit der zweiten Oberfläche des Sensorträgers verbundene Platte enthält. Im Bereich der Grenzfläche zwischen Sensorträger und Platte, beispielsweise in der Oberfläche des Sensorträgers

oder in der Oberfläche der Platte oder auch jeweils teilweise in beiden, ist eine kanalartige Vertiefung ausgebildet, die mit der kleineren Öffnung des Containers, die sich an der Grenzfläche zwischen Sensorträger und Platte befindet, in Kontakt steht. Dadurch ist ein Durchflußsensor gegeben, der bei minimalen Abmessungen des Durchflußkanals eine optimale Vermessung der durchströmenden Flüssigkeiten ermöglicht.

Der Träger des minimalinvasiven Sensorsystems kann zugleich als Grundplatte oder als plattenartiger Kanalträger des Durchflußsensors mit einer kanalartigen Aussparung ausgebildet sein. In diesem Falle ergibt sich eine besonders kompakte und einfache Bauweise des erfindungsgemäßen minimalinvasiven Sensorsystems.

Auch hier kann das Sensorsystem aus einem plattenförmig ausgebildeten Substrat bestehen, in das ein sich zwischen den beiden Oberflächen verjüngendes Containment eingebracht ist, wobei das Containment das Sensorelement enthält und auf der dem Träger bzw. der dem Kanal zugewandten Seite eine verjüngte kleinere Öffnung aufweist.

Auch bei dieser Anordnung kann die Hohlsonde an dem Träger so angeordnet sein, daß sie den als Grundplatte des Sensorelementes ausgebildeten Träger durchbricht und in den Kanal ragt. Träger, Hohlsonde und Sensor bilden so eine äußerst kompakte Einheit mit sehr kurzen Wegen des gewonnenen Fluides zwischen Entnahmestelle im Gewebe und Sensorelement.

Das erfindungsgemäße minimalinvasive Sensorsystem kann insbesondere zur Bestimmung von Stoffkonzentrationen in Geweben oder Körperflüssigkeiten in vivo, insbesondere zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Blut und/oder der interstitiellen Flüssigkeit des subkutanen Gewebes des Menschen eingesetzt werden. Der Anwendungsbereich betrifft also insbesondere die medizinische, insbesondere humanmedizinische Diagnostik und Therapeutik, wobei die Verwendung in der Diabetestherapie zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels und zur Bestimmung der einzusetzenden Insulingaben im Vordergrund steht. Im folgenden werden einige vorteilhafte Ausführungsbeispiele des erfindungsgemäßen minimalinvasiven Sensorsystems beschrieben.

Es zeigen:

Figur 1 ein erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 2 ein weiteres erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 3 zwei Sensorelemente für ein erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 4 ein weiteres erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 5 einen Sensor für ein erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 6 einen weiteren Durchflußsensor für ein erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 7 ein erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 8 ein erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 9 ein erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 10 Hohlsonden für ein erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 11 ein weiteres erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem;

Figur 1 zeigt Beispiele für den Einsatz eines erfindungsgemäßen minimalinvasiven Sensorsystems. Das minimalinvasive Sensorsystem besteht in Figur 1a aus einem Träger 2, auf dem ein Durchflußsensor 5 mit einem Durchflußkanal 6 angeordnet ist.

Weiterhin erstreckt sich in Verlängerung des Durchflußkanals 6 eine Hohlkörperverbindung zu einer Hohlsonde 3. Die Hohlsonde 3 ist in dem Träger 2 angeordnet und ragt über den Träger 2 auf der dem Durchflußsensor 5 abgewandten Seite hinaus. Weiterhin ist der Durchflußkanal 6 auf der der Hohlkörperverbindung 4 abgewandten Seite über eine Hohlkörperverbindung 7 mit einem Systemmodul 8 verbunden. Das Sys-

temmodul 8 ist weiterhin über zwei elektrische Zuleitungen 9, 10 mit dem Sensorelement des Durchflußsensors 5 verbunden, über die das erfaßte Meßsignal geleitet wird. Das Systemmodul 8 enthält eine Elektronik E, eine Batterie B zur Stromversorgung der Elektronik E, eine Saugpumpe P, um an die Hohlkörperverbindung 7, den Durchflußkanal 6, die Hohlkörperverbindung 4 sowie die Hohlsonde 3 einen Unterdruck anzulegen, und einen Auffangcontainer C für die über die Hohlkörperverbindung 7 in das Systemmodul eintretenden Flüssigkeiten. Die mit Hilfe des Sensorsystems ermittelten Meßwerte sowie andere Systemdaten können über ein Display D im Systemmodul 8 angezeigt werden.

Wie in Figur 1a gezeigt, liegt der Träger 2 auf einer Hautoberfläche 1 mit derjenigen Seite auf, auf der die Hohlsonde 3 aus dem Träger 2 hervorragt. Dies bedeutet, daß die Hohlsonde die Hautoberfläche 1 durchdringt und bis in das subkutane Gewebe des Patienten ragt.

Mit Hilfe des durch die Saugpumpe P erzeugten Unterdruckes in der Hohlsonde 3, den Hohlkörperverbindungen 4, 7 und dem Durchflußkanal 6 wird nun durch die Hohlsonde 3 interstitielle subkutane Gewebsflüssigkeit angesaugt und über die Hohlkörperverbindung 4 zum Durchflußkanal 6 des Durchflußsensors 5 und weiter durch die Hohlkörperverbindung 7 zur Pumpe P und anschließend in den Auffangcontainer C gepumpt. Die Volumina der Hohlkörperverbindungen 4 und 7 sowie des Durchflußkanals 6 sind sehr klein.

Figur 1b zeigt ein prinzipiell ähnliches minimalinvasives Sensorsystem wie Figur 1a. Daher sind dieselben Elemente auch mit den selben Bezugszeichen wie in Figur 1a bezeichnet. Zusätzlich zu Figur 1a ist hier jedoch an der Hohlsonde 3 eine Elektrode, die als Kathode geschaltet werden kann, angeordnet. Weiterhin enthält der Träger 2 auf der der Hautoberfläche zugewandten Seite eine großflächige Anode. Kathode 11 und Anode 12 sind über elektrische Verbindungen 13, 14 mit dem Systemmodul 8 verbunden, über das an beide eine Spannung angelegt werden kann. Diese Spannungen und Ströme werden mit Hilfe der Batterie B und der Elektronik E im Systemmodul 8 erzeugt. Aufgrund der angelegten Spannung ergibt sich im subkutanen Bereich ein elektrophoretischer/elektroosmotischer Strom der interstitiellen Gewebsflüssigkeit auf die Kathode 11 hin. Dies führt zu einem deutlich größeren Fluß der interstitiellen Gewebsflüssigkeit zur Hohlsonde 3 und in die Hohlsonde 3.

Dieser Effekt kann noch verstärkt werden, indem wie in Figur 1c gezeigt, auf dem Träger 2 an der der Hautoberfläche 1 zugewandten Seite eine weitere zusätzliche Kathode angeordnet ist, die über eine elektrische Verbindung 16 ebenfalls von dem Systemmodul 8 beschaltet wird. Diese Kathode 15 verursacht im subkutanen Gewebe einen zusätzlichen elektrophoretischen/elektroosmotischen Fluß der interstitiellen Gewebsflüssigkeit. Da senkrecht zur Hautoberfläche 1 eine Divergenz des elektrophoretisch/elektroosmotischen Flusses auftritt, die durch die wenig durchlässigen oberen Hautschichten verursacht wird, kommt es unter der

obersten Hautschicht zu einem Aufquellen der Haut in unmittelbarer Nähe der Hohlsonde 3. Daher kann auf diese Weise durch die Hohlsonde 3 ein größeres Volumen der interstitiellen Gewebsflüssigkeit mit Hilfe der Pumpe P zum Durchflußsensor 5 befördert werden. Die weiteren Bezugszeichen bezeichnen dieselben Elemente wie in den Figuren 1a und 1b.

Figur 2 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines erfindungsgemäßen minimalinvasiven Sensorsystems. Es weist einen Träger 2, sowie einen Kanalträger 17 mit einem darin befindlichen Kanal 18 sowie eine Kanalabdeckung 19 mit einer Öffnung 20 auf. Der Träger 2, der Kanalträger 17 und die Kanalabdeckung 19 werden miteinander abdichtend übereinander angeordnet. Weiterhin wird in Figur 2a, die eine Explosionszeichnung des erfindungsgemäßen Sensorsystems aus Figur 2b ist, ein Sensor 5 gezeigt, dessen Außenabmessungen den Abmessungen der Öffnung 20 in der Kanalabdeckung 19 entsprechen. Der Sensor 5 besitzt 2 Sensorkontaktf Flächen 21, 22 zur Ableitung der elektrischen Meßsignale. Auf der dem Kanalträger abgewandten Seite des Trägers ist eine Hohlsonde 3 angeordnet, die sich durch den Träger 2 bis in den Kanal 18 des Kanalträgers 17 hinein erstreckt.

Figur 2b zeigt dieses minimalinvasive Sensorsystem in montiertem Zustand. Dieselben Elemente sind daher mit den selben Bezugszeichen versehen. Zusätzlich zu Figur 1a sind die elektrischen Meßsignalableitungen 9, 10 eingezeichnet, die mit den Sensorkontaktf lächen 21, 22 verbunden sind. Wie hier zu erkennen ist, ist das Sensorelement 5 so angeordnet, daß es sich längs

des Kanals 18 zwischen der Hohlsonde und einer äußeren Kanalöffnung 24 befindet. An der äußeren Kanalöffnung 24 ist eine Hohlkörperverbindung 7, beispielsweise ein Schlauch mittels einer Abdichtung 23 abdichtend angeordnet. Die von der Hohlsonde 3 aufgenommene interstitielle Flüssigkeit oder Blut wird nun durch die Hohlsonde 3 und den Kanal 18 an dem Sensorelement 5 vorbei bis zur äußeren Kanalöffnung 24 und weiter durch die Hohlkörperverbindung 7 transportiert.

Der Träger 2, der Kanalträger 17 und die Kanalabdeckung 19 können in Folientechnologie aus Polyesterfolie hergestellt sein. Die Verbindung der verschiedenen Schichten erfolgt durch Heißlaminieren oder durch Kleben. Das Aufsetzen des Sensorelementes 5 in der Öffnung 20 erfolgt so, daß die Unterseite des Sensorelementes eine feste Verbindung mit der Oberfläche des Kanalträgers 17 durch Kleben oder durch Anpressen eingeht. Dabei ragt die aktive Sensoroberfläche auf der hier nicht dargestellten Unterseite des Sensors 5 in den Kanal 18 hinein. Die Abdichtung 23 besteht aus einem herkömmlichen Dichtungsmaterial wie z.B. Silikon.

Figur 3 zeigt 2 Sensorelemente, wie sie beispielsweise als Sensorelemente 5 in Figur 2 eingesetzt werden können.

Das in Figur 3a eingesetzte Sensorelement ist beispielsweise in der deutschen Patentanmeldung P 41 15 414 beschrieben, deren Offenbarung hierdurch in diese Anmeldung aufgenommen wird. Das Sensorelement

besteht aus einem Siliziumträger 25, der an seiner Oberfläche mit einer dielektrischen Schicht 26 aus SiO_2 und/oder Si_3N_4 besteht. In den Siliziumträger sind pyramidenstumpfförmige Öffnungen durch anisotropes Ätzen eingebracht. Diese sogenannten Con-
5 tainments 35 sind an ihrer inneren Oberfläche mit einer Elektrodenschicht 27, 27', 27'', 27''', beispielsweise aus Platin oder Ag/AgCl bedeckt. In die Containments wird für einen Glukosesensor ein
10 Membranmaterial 28 aus PVA mit dem Enzym GOD eingefüllt. An der Unterseite des Sensorelementes liegt die Membran 28, 28' frei und bildet die aktive Membranoberfläche 29, 29'. Diese bildet zugleich die obere Begrenzung des Kanals 18 aus Figur 2. Die
15 Elektrodenschichten 27, 27', 27'' und 27''' können mittels Sensorkontaktflächen, wie sie unter Bezugszeichen 21, 22 in Figur 2 dargestellt sind, elektrisch abgegriffen werden.

Figur 3b zeigt ein Sensorelement, wie es aus dem deutschen Patent P 41 37 261.1-52 bekannt ist, dessen Offenbarung hier mit in diese Anmeldung aufgenommen wird. Auf einem Sensorelementträger 30 mit einem Durchbruch 36 ist eine Doppelmatrixmembran 31 fest
25 aufgebracht. Diese besteht z.B. aus einem Papier das mit einem Gel getränkt ist, das das Enzym GOD (Glukoseoxidase) enthält. Auf dem Membranmaterial 31 sind zwei Elektroden 33 und 34 durch Aufdampfen oder Siebdruck aufgebracht. Die Elektrode 33 besteht aus
30 Platin und die Elektrode 34 ist eine Ag/AgCl-Elektrode. Eine aktive freie Membranoberfläche 32 in dem Durchbruch 36 bildet hier den oberen Abschluß des Kanals 18 aus Figur 2. Die Elektroden 33 und 34

entsprechen den Sensorkontaktflächen 21, 22 aus Figur 2.

In Figur 4 ist ein minimalinvasives Sensorsystem
5 ähnlich dem in Figur 2 dargestellten, so daß dieselben Bezugszeichen wiederum dieselben Elemente wie in Figur 2 bezeichnen. Im Unterschied zu Figur 2 ist nun zwischen dem Träger 2 und dem Kanalträger 17 ein weiterer plattenartiger Filterträger 37 angeordnet,
10 der eine Aussparung mit einer darin angeordneten Filtermembran 38 enthält. Die Aussparung ist dabei im Bereich des Kanals 18 in dem Kanalträger 17 angeordnet und bildet selbst einen Teil des Kanals. Die
Hohlsonde 3 ist so angeordnet, daß sie mit der
15 Aussparung für die Filtermembran 38 in dem Filterträger 37 auf deren dem Träger 2 zugeordneten Seite verbunden ist. Der Träger 2, der Filterträger 37, der Kanalträger 17, der Sensorträger 19 sowie das
Sensorelement 5 sind auf gleiche Art und Weise
20 miteinander abdichtend verbunden wie in Figur 2. In diesem Beispiel wird nun die Flüssigkeit, die durch die Hohlsonde 3 gesammelt wird, durch die Filtermembran 38 geleitet und tritt erst dann anschließend in den Kanal 18 in dem Kanalträger 17 ein und wird
25 weiterhin an dem Sensorelement 5 weitergeleitet zur äußeren Öffnung 24 des Kanals. Durch eine derartige Filtermembran können unerwünschte Substanzen in dem Fall ausgefiltert werden, in dem keine Ultrafiltrationssonde als Hohlsonde eingesetzt wird.

30 Die Figuren 5 und 6 zeigen Durchflußsensoren entsprechend denjenigen in Figur 3a, wobei jedoch der Durchflußkanal in die Sensoren integriert ist.

Derartige Sensoren sind aus dem deutschen Patent P 44 08 352 bekannt, dessen Offenbarung hiermit in die vorliegende Anmeldung aufgenommen wird. Der Sensor besteht aus einem Siliziumträger 25, in dem sich Containments 35 befinden. Die Containments 35 enthalten Sensormembranmaterial 28 sowie Elektroden 27, 27'', die bis in das Containment hineinragen. Die Containments verjüngen sich von einer Seite des Siliziumträgers 25 zur anderen Seite des Siliziumträgers 25. Auf der Seite mit der kleineren Öffnung der Containments ist ein Kanal 39 durch anisotropes Ätzen in den Siliziumträger 25 eingebracht, der mit den aktiven Membranoberflächen bildenden, kleineren Öffnungen 29, 29' der Containments in räumlichem Kontakt steht. Dieser Kanal ist mit einer Glasabdeckung 40 verschlossen, die mit dem Siliziumträger durch anodisches Bonden abdichtend verbunden wird. Damit ist in dem Siliziumträger 25 ein Kanal 39 ausgebildet, in dem die durch die Hohlsonde gesammelte Flüssigkeit an den aktiven Membranoberflächen 29, 29' vorbeigeführt wird.

Die realisierbaren Durchmesser des Kanals 39 liegen im Bereich von einigen 10 bis einigen 100 μm , so daß sehr geringe Probevolumina vermessen werden können. In der in Figur 6 gezeigten Anordnung sind zusätzlich zu den Sensorelementen 28, 28' Zuführungsöffnungen 41, 42 in den Siliziumträger 25 eingebracht, die sich von einer Seite des Siliziumträgers zur anderen erstrecken und mit dem Kanal 39' verbunden sind. Durch diese Zuführungs/Abführungsöffnung 41 bzw. 42 wird das Meßmedium dem Kanal 39' (Öffnung 41) zu-

bzw. aus dem Kanal 39' (Öffnung 42) abgeführt. In diesem Fall tritt daher der Kanal 39' nicht an der Stirnseite des Siliziumträgers 25' aus, da er in der Länge begrenzt ist.

5

Figur 7 zeigt nun den Einsatz eines Sensorelementes nach Figur 6 in einem Sensorsystem, das demjenigen der Figuren 2 und 3 entspricht. Dieselben Bezugszeichen bezeichnen daher dieselben Elemente wie in diesen Figuren. Im Unterschied zu Figur 2 weist der Kanalträger 17' nicht mehr einen einzigen Kanal 18 auf. Vielmehr ist der Kanal in zwei voneinander durch einen Steg getrennte Abschnitte 18' und 18'' eingeteilt. Der Kanalabschnitt 18' erstreckt sich zwischen der sensorelementseitigen Öffnung der Hohlsonde und der Öffnung 20 in dem Sensorträger. Der zweite Kanalabschnitt 18'' erstreckt sich seitlich zum ersten Kanalabschnitt 18' unterhalb der Öffnung 20 des Sensorträgers 19 und der äußeren Öffnung 24, wobei die beiden Kanalabschnitte 18' und 18'' lediglich über die Öffnung 20 des Sensorträgers 19 miteinander im Kontakt stehen. Das Sensorelement 5'' mit den Sensorkontaktflächen 21' und 22'' ist nun ein Sensorelement gemäß Figur 6. Dabei wird das Sensorelement 5'' so in der Öffnung 20 angeordnet, daß die Zuführungsöffnung 41 aus Figur 6 mit dem Kanalabschnitt 18' und die Abführungsöffnung 42 aus Figur 6 mit dem Kanalabschnitt 18'' in Verbindung steht. Damit wird die zu messende Flüssigkeit aus der Hohlsonde über den Kanalabschnitt 18' und die Zuführungsöffnung 41 durch den Kanal 39' an den Sensorelementen 28, 28' vorbeigeführt und anschließend über die Abführungsöffnung 42 und den Kanalabschnitt

10

15

20

25

30

18'' aus dem erfindungsgemäßen Sensorsystem ab-
geführt. Der Kanal 39' kann als Kapillardrossel zur
Steuerung des Flüssigkeitsstromes über den
Strömungswiderstand des Kanals 39' ausgebildet sein.
5 Diese Technik ist aus dem deutschen Patent P 44 10
224 bekannt, dessen Offenbarung in die vorliegende
Anmeldung hiermit eingeschlossen werden soll.

Um die zu messende Flüssigkeit aus der Hohlsonde an
10 dem Sensorelement 5'' vorbeizutransportieren, wird in
den miteinander kommunizierenden Hohlräumen des er-
findungsgemäßen Sensorsystems ein Unterdruck erzeugt.
Hierfür kann ein sehr einfacher Behälter oder ein
Vakuumbehälter (Vakutainer) an die Öffnung 24 des
15 Kanalabschnitts 18'' angebracht werden. Aufgrund des
hohen Strömungswiderstandes des Kanals 39' mit gerin-
gem Kanalquerschnitt wird dann die Flüssigkeit, die
über die Hohlsonde 3 in den Kanal 39' eintritt, mit
nahezu konstanter Flußrate gefördert. Der
20 Strömungswiderstand kann auch dadurch vergrößert wer-
den, daß der Kanal 39' auf dem Chip selbst verlängert
wird.

Das in Figur 7 dargestellte Sensorsystem kann wie in
25 Figur 8 gezeigt weitergebildet werden. Zusätzlich zu
der Anordnung, wie in Figur 7 gezeigt und daher auch
mit den jeweiligen entsprechenden Bezugszeichen
bezeichnet ist, befindet sich in der Kanalabdeckung
19' ein weiterer Kanal 43 als Vakuumkanal. Dieser
30 Kanal 43 läuft um die Öffnung 20 herum und ist von
dieser durch einen Steg getrennt. Weiterhin ist die
Kanalöffnung 18' in dem Kanalträger 17' seitlich et-
was erweitert, so daß sie auch den Vakuumkanal 43

überdeckt. Der Vakuumkanal 43 verbindet folglich zusätzlich zu der Öffnung 20 die Kanalöffnungen 18' und 18''. Zwischen dem Kanalträger 17' und der Kanalabdeckung 19' befindet sich nun in dem Bereich, in dem die Kanalöffnung 18' und der Vakuumkanal 43 kommunizieren, eine gasdurchlässige Membran. Dies bedeutet, daß an der dem Vakuumkanal 43 zugewandten Seiten der gasdurchlässigen Membran das an die Öffnung 24 durch die Pumpe P oder den Vakutainer angelegte Vakuum anliegt. Sind im Meßmedium, das durch die Hohlsonde 3 in den Kanalabschnitt 18' gelangt, Gasblasen enthalten, so wird das Gas mit Hilfe des an der gasdurchlässigen Membran vakuumkanalseitig anliegenden Unterdrucks über die gasdurchlässige Membran 44 in den Vakuumkanal 43 abgeleitet. Daher ist das Meßmedium, das nicht durch die gasdurchlässige Membran strömen kann sondern in den integrierten Durchflußkanal 39' aus Figur 6 des Sensorelementes 5'' eintritt, entgast. Es ist ebenso möglich, zwischen Vakuumkanal 43 und Systemmodul 8 (s. Figur 1) eine eigene Vakuumleitung, z.B einen Schlauch zu verlegen.

Figur 9 zeigt ein Ausführungsbeispiel entsprechend dem in Figur 2 gezeigten, bei dem jedoch in dem Träger 2' Elektroden integriert sind, die zum elektrophoretischen/elektroosmotischen Transport des Meßmediums im subkutanen Gewebe dienen. Entsprechende Elemente sind jedoch mit entsprechenden Bezugszeichen wie in Figur 2 bezeichnet.

Auf einem Träger 2' ist eine elektrisch leitfähige Hohlsonde 3' aus Edelstahl schräg angeordnet, die

sich von der Unterseite des Trägers 2' bis in den Kanal 18 in dem Kanalträger 17 erstreckt und deren Innenraum mit dem Kanal 18 kommuniziert. In dem Träger 2' sind weiterhin voneinander elektrisch

5 isolierte elektrische Leiterbahnen 48, 49 und 50 angeordnet, die mit Anschlußkontakten 51, 52 bzw. 53 zum Anlegen von Spannungen versehen sind. Die Leiterbahn 49 ist dabei mit der Hohlsonde elektrisch verbunden. Weiterhin befinden sich auf der der

10 Hautoberfläche zugewandten Oberfläche des Trägers 2' zwei Elektroden 12' und 15', die mit den Leiterbahnen 50 bzw. 48 über Durchkontaktierungen des Trägers 2' elektrisch leitend verbunden sind. Die Elektrode 12' ist dabei eine großflächige Anode, die etwa mittig

15 auf der Unterseite des Trägers 2' angeordnet ist. Die Elektrode 15' ist seitlich des Durchstoßpunktes der Hohlsonde 3' durch den Träger 2' oberhalb des freien Endes der schräg angeordneten Hohlsonde 3' auf der Unterseite des Träger 2' angeordnet und dient als

20 Kathode. Diese Kathode 15' ist eine Platinkathode oder eine Ag/AgCl-Kathode. Das äußere Ende der Hohlsonde 3' ist wie bei Kanülen in der Medizintechnik üblich angespitzt und vorne offen. Nicht dargestellt ist jedoch eine Ausführungsform, bei der die

25 Hohlsonde auf ihrer äußeren Umfangsoberfläche perforiert ist, so daß in diesem Falle ein noch größeres Probenvolumen aus dem subkutanen Gewebe entnommen werden kann. Werden nun über die Kontakte 51 und 52 an die Kathode 15' bzw. die Hohlsonde 3' eine

30 negative Spannung und an die Anode 12' über den Anschlußkontakt 53 eine positive Spannung anlegt, so ergibt sich ein elektrophoretischer/elektroosmotischer Transport der interstitiellen Flüssigkeit in

Richtung der Hohlsonde 3'. Weiterhin quillt das Gewebe unterhalb der Kathode 15' auf, so daß zur Probenentnahme ein vergrößertes Volumen an interstitieller Flüssigkeit zur Verfügung steht.

5 Dadurch daß die Kathode 15' unmittelbar über dem freien Ende der Hohlsonde 3' angeordnet ist, ist der Fluß der interstitiellen Flüssigkeit auf das offene Ende der Hohlsonde 3' gerichtet und es ergibt sich damit eine noch weiter verbesserte Probenentnahme.

10

Ist die Hohlsonde 3' selbst nicht elektrisch leitend, so wird der elektrische Kontakt zur Flüssigkeitssäule in der Hohlsonde 3' über den Kontakt 11' hergestellt (Fig. 9a).

15

Figur 9b zeigt das in Figur 9a beschriebene Sensorsystem in montiertem Zustand.

20

Figur 10 zeigt verschiedene Ausführungsformen einer Hohlsonde 3' für ein erfindungsgemäßes minimalinvasives Sensorsystem. Die Hohlsonde 3' besteht aus einem zylinderförmigen Korpus aus Edelstahl. Sie ist elektrisch leitfähig und kann gleichzeitig als Hohlsonde und als Kathode, beispielsweise bei der Ausführungsform eines Sensorsystems gemäß Figur 9 dienen. Das äußere Ende dieser Hohlsonden kann wie bei Kanülen in der Medizintechnik üblich angespitzt und vorne offen sein. Sie kann auch auf ihrer Umfangsoberfläche perforiert oder mit Poren versehen sein.

30

Figur 10b zeigt eine Hohlsonde 3'', die aus Teflon, Polyimid oder einem anderen Kunststoff hergestellt

ist und damit schlauchartige Eigenschaften aufweist. Die Teflonmembran kann dabei auf ihrer Mantelfläche perforiert und damit für die interstitielle Flüssigkeit durchlässig sein. Eine derartige Perforierung bei Teflon oder anderen Membranmaterialien kann mit Lasern hergestellt werden. Bei entsprechender Perforierung kann die Hohlsonde 3'' auch als Ultrafiltrationshohlfaser eingesetzt werden.

Die schlauchartige Konsistenz der in Figur 10b dargestellten Hohlsonde 3'' bedingt, daß der Unterdruck im Hohlsondenlumen unter Umständen einen Hohlsondenkollaps während der Messung erzeugt. Daher ist die Hohlsonde mit einem Armierungsträger 54, beispielsweise einem Draht, der gleichzeitig als Hohlsondenkathode dienen kann, versehen. Auch zwei oder mehr Drähte können zu einem Armierungsträger verdreht werden.

In Figur 10c ist eine weitere armierte Hohlsonde 3''' gezeigt, wobei der Armierungsträger 55 aus einem Faserbündel besteht. Besonders geeignet sind hierfür Kohlefaser- oder Glasfaserbündel. Werden Kohlefaserbündel als Armierungsträger verwendet, so können diese zugleich aufgrund ihrer elektrischen Leitfähigkeit als Kathoden dienen.

Typischerweise haben die hier beschriebenen Hohlsonden äußere Durchmesser zwischen 0,1 und 2 mm, vorzugsweise jedoch 0,4 bis 0,5 mm.

Die Hohlsonden nach Fig. 10 können auch aus solchen ansonsten bekannten Materialien hergestellt werden,

die für Dialyse- und Ultrafiltrationshohlfasern verwendet werden.

Es ist auch möglich, den in Fig. 10b gezeigten Armierungsträger 54 als Gasblasenfalle auszubilden. Hierfür besteht der Armierungsträger z.B. aus einem Teflonschlauch, dessen Wandung gaspermeabel ist. Das innere Lumen des Teflonschlauches wird an Vakuum angeschlossen. Dies geschieht in ähnlicher Weise, wie im Ausführungsbeispiel nach Fig. 8 über einen Kanal 43.

Ein weiteres Ausführungsbeispiel für ein erfindungsgemäßes Sensorsystem ist in Anlehnung an Figur 2 in Figur 11 dargestellt. Dabei sind entsprechende Elemente mit entsprechenden Bezugszeichen wie in Figur 2 bezeichnet. Im Unterschied zu Figur 2 ist jedoch hier die Hohlsonde 3 durch eine flexible Hohlsonde 3^{IV} aus einem perforierten Teflonkatheter ersetzt. Diese flexible Hohlsonde kann jedoch nicht ohne weiteres in das subkutane Gewebe insertiert werden. In der Hohlsonde 3^{IV} befindet sich daher eine Stabilisierungsnadel 57 als Armierungsträger. Diese Nadel ist durch ein Septum 56 aus Silikon auf der Kanalabdeckung 19 durch den Kanal 18 in dem Kanalträger 17 in die Hohlsonde 3^{IV} eingeführt. Das Septum 56 muß dabei ausreichend dicht sein, um den in dem Kanal 18 erzeugten Unterdruck aufrecht zu erhalten. Vorteilhaft bei dieser Ausführungsform ist, daß die Stabilisierungsnadel 57 durch Ziehen aus der Hohlsonde 3^{IV} entfernt werden kann sobald die Hohlsonde 3^{IV} in das subkutane Gewebe insertiert ist. Dadurch wird die Belastung für den Träger dieses er-

findungsgemäßen minimalinvasiven Sensorsystems während der Tragezeit stark verringert und die Akzeptanz eines derartigen Sensorsystems bei den Patienten erhöht.

5

Figur 11b zeigt dieses Sensorsystem in montiertem Zustand.

10

Vorteilhafterweise können die erfindungsgemäßen Sensorsysteme mit Flußkontrollen ausgestattet sein, um eine Unterbrechung des Flusses anzuzeigen. Eine besonders einfache Ausführungsform dieser Flußkontrolle entsteht dadurch, daß zwei Glukosesensoren in einem Durchflußkanal 6 des Sensors 5 (s. Figur 1) hintereinander angeordnet sind. Da die herkömmlichen, im Stand der Technik allgemein bekannten Glukosesensoren den Analyten enzymatisch umsetzen, ergibt sich am zweiten Sensor im Vergleich zum ersten Sensor eine geringere Glukosekonzentration. Folgt nun das Signal des zweiten Sensors dem Signal des ersten Sensors zeitlich mit einem geringeren absoluten Signal, so kann davon ausgegangen werden, daß der Fluß der interstitiellen Gewebsflüssigkeit nicht unterbrochen ist.

25

30

Weiterhin ist es vorteilhaft vor dem Glukosesensor zwischen der Hohlsonde und dem Sensorelement einen Voroxidationsreaktor anzuordnen. Mit seiner Hilfe können störende Substanzen durch Voroxidation vom Sensor ferngehalten werden. Da hierbei auch ein Strom über den Voroxidationsreaktor fließt, kann das Verhältnis der Ströme zwischen Voroxidationsreaktor und dem nachgeschalteten Glukosesensor als

Kontrollparameter für den Fluß der interstitiellen Gewebsflüssigkeit im Kanal 6 des Sensors 5 (Figur 1) dienen. Ein derartiger vorgeschalteter Voroxidationsreaktor läßt sich in gleicher Technologie herstellen wie die hier beschriebenen Sensoren, beispielsweise gemäß Figur 5 und Figur 6.

Bei den in den Figuren 2, 4, 7 bis 9 vorgestellten minimalinvasiven Sensörsystemen bestehen die Träger 2, Kanalträger 17, die Kanalabdeckung 19 sowie der Filterträger 37 bzw. die entsprechenden Elemente aus Kunststoffen wie Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE), Polyoxymethylen (POM), Polycarbonat (PC), Ethylen/Propylen-COP. (EPDM), Polyvinylidenchlorid (PVDC), Polychlortrifluorethylen (PCTFE), Polyvinylbutyral (PVB), Celluloseacetat (CA), Polypropylen (PP), Polymethylmetacrylat (PMMA), Polyamid (PA), Tetrafluorethylen/Hexafluorpropylen-COP. (FEP), Polytetrafluorethylen (PTFE), Phenol-Formaldehyd (PF), Epoxyd (EP), Polyurethan (PUR), Polyester (UP), Silikon, Melamin-Formaldehyd (MF), Harnstoff-Formaldehyd (UF), Anilin-Formaldehyd, Capton oder dergleichen.

Die Verbindung zwischen den Trägern 2, Kanalträger 17, Kanalabdeckung 19 sowie Filterträger 37 kann durch Kleben, Schweißen oder Laminieren erfolgen. Speziell für das Laminieren stehen spezielle Laminierfolien zur Verfügung, die sich heißlaminieren lassen (z.B. CODOR-Folie aus Polyethylen und Polyester der Firma TEAM CODOR, Marl, Deutschland). Die Dicke der einzelnen Folien für die Träger 2, Kanalträger 17, Kanalabdeckung 19 oder Filterträger

37 können zwischen 10 und einigen 1000 μm , vorzugsweise bei wenigen 100 μm liegen. Die flächenhaften Ausdehnungen des Trägers 2 sowie der anderen Träger und Abdeckungen liegen im Bereich weniger cm, beispielsweise für den Träger 2 aus Figur 2 bei 2 x 3 cm. Die Unterseite des Trägers 2 ist wiederum vorteilhafterweise ganz oder teilweise mit einer Klebeschicht aus hautverträglichen Klebematerialien versehen, die für eine sichere Haftung auf der Hautoberfläche sorgt.

Die Anode 12, Kathoden 11 und 15' sowie die Leiterbahn 48, 49, 50 in den entsprechenden Zeichnungen und ebenso die Anschlußkontakte 51, 52 und 53 können durch Siebdruck oder Dünnschichtverfahren hergestellt werden. Die hierfür verwendeten Materialien können Siebdruckpasten auf der Basis von Edelmetallen und Metallen sein. Die im Dünnschichtverfahren hergestellten Schichten können aus Edelmetallen wie Platin, Gold, Silber oder chloridierten Silberschichten (Ag/AgCl) bestehen. Die Dicke dieser Schichten für die Anoden, Kathoden sowie Leiterbahnen und Anschlußkontakte können zwischen einigen 100 nm bis einigen μm betragen.

Patentansprüche

1. Minimalinvasives Sensorsystem mit mindestens
5 einer Sonde zur Entnahme eines Fluides aus
Gewebe sowie mindestens einem Sensorelement,
dadurch gekennzeichnet,
daß an einem Träger eine Hohlsonde, ein Sensor
mit einem Sensorelement und ein mit diesem in
10 räumlichem Kontakt stehender Durchflußkanal an-
geordnet sind und der Innenraum der Hohlsonde,
gegebenenfalls über eine Hohlkörperverbindung,
unmittelbar mit dem Durchflußkanal des Sensors
verbunden ist.
- 15 2. Sensorsystem nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß die Hohlsonde mikroskopische
und/oder makroskopische Öffnungen aufweist.
- 20 3. Sensorsystem nach mindestens einem der vorher-
gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
die Hohlsonde eine endständige Hohlsonde ist.
- 25 4. Sensorsystem nach mindestens einem der vorher-
gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
die Hohlsonde an ihrem dem Sensor abgewandten
Ende offen und/oder auf ihrer Mantelfläche per-
foriert oder porös ist.
- 30 5. Sensorsystem nach mindestens einem der vorher-
gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
der Durchflußkanal des Sensors auf der der Sonde
abgewandten Seite mit einer Vorrichtung zur Er-

zeugung eines Vakuums, insbesondere einer Saugpumpe oder einem Vakuumbehälter, verbunden ist.

- 5 6. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlsonde, die Hohlkörperverbindung, der Durchflußkanal und/oder der Sensor mikrofluidische Elemente sind.
- 10 7. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in der Hohlsonde ein Armierungsträger, beispielsweise ein Draht, eine Nadel oder ein Faserbündel, beispielsweise ein Glasfaserbündel
15 oder Kohlefaserbündel, angeordnet ist.
- 20 8. Sensorsystem nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß der Armierungsträger entfernbar ist.
- 25 9. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß an dem Träger mindestens eine als Kathode schaltbare Elektrode angeordnet ist.
- 30 10. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlsonde und/oder der Armierungsträger elektrisch leitend und als Kathode schaltbar sind.
11. Sensorsystem nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlsonde

und/oder der Armierungsträger aus einem elektrisch leitenden Material besteht oder elektrisch leitend beschichtet ist.

5 12. Sensorsystem nach mindestens einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlsonde und/oder der Armierungsträger aus Kunststoff, Edelstahl oder einem Edelmetall besteht und/oder mit einem Metall bedampft ist.

10

13. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß an dem Träger eine weitere als Kathode schaltbare Elektrode angeordnet ist.

15

14. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß an dem Träger eine großflächige, als Anode schaltbare Elektrode angeordnet ist.

20

15. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen der Hohlsonde und dem Sensor ein Fluidfilter angeordnet ist.

25

16. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen der Hohlsonde und dem Sensor eine Gasblasenfalle angeordnet ist.

30

17. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß

zwischen der Hohlsonde und dem Sensor ein Voroxidationsreaktor angeordnet ist.

- 5 18. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Sensor eine Grundplatte, einen plattenförmigen Kanalträger mit einer kanalartigen Aussparung sowie einen plattenförmigen Sensorträger mit einer flächigen Aussparung zur Aufnahme des Sensorelementes und/oder ein flächiges Sensorelement aufweist, wobei die Grundplatte, der Kanalträger und der Sensorträger und/oder das Sensorelement miteinander abdichtend derart aufeinander gestapelt sind, daß die flächige Aussparung und/oder das flächige Sensorelement sich über der kanalartigen Aussparung befindet.
- 10 19. Sensorsystem nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlsonde die Grundplatte durchbrechend so angeordnet ist, daß ihr eines Ende in die kanalartige Aussparung ragt.
- 15 20. Sensorsystem nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Sensor aus einem plattenförmig ausgebildeten Substrat besteht, in dem mindestens ein von der vorderseitigen Oberfläche des Substrates sich zur zweiten Oberfläche verjüngendes Containment eingebracht ist, wobei das das Sensorelement enthaltende Containment auf der vorderseitigen Oberfläche eine größere Öffnung und auf der
- 20 25 30

- 5 zweiten Oberfläche eine kleinere Öffnung aufweist und mit mindestens einer mit der zweiten Oberfläche verbundenen Platte sowie mindestens einem mit der kleineren Öffnung des Containments in Kontakt stehenden kanalförmigen, als Meßkammer dienenden Hohlraum, der im Substrat oder in der Platte oder in beiden ausgebildet ist.
- 10 21. Sensorsystem nach mindestens einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger des Sensorsystems als plattenförmiges Substrat bzw. als plattenförmiger Kanalträger ausgebildet ist.
- 15 22. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Durchflußkanal mit mindestens zwei in Flußrichtung des Durchflußkanals hintereinander angeordneten Sensorelementen in räumlichem Kontakt steht.
- 20 23. Sensorsystem nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger und gegebenenfalls die Grundplatte, der Kanalträger, der Sensorträger, der Filterträger, das plattenförmige Substrat und/oder die mit der zweiten Oberfläche des Substrates verbundene Platte aus Kunststoffen wie
- 25 Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE), Polyoxymethylen (POM), Polycarbonat (PC), Ethylen/Propylen-COP. (EPDM), Polyvinylidenchlorid (PVDC), Polychlortrifluorethylen
- 30

(PCTFE), Polyvinylbutyral (PVB), Celluloseacetat (CA), Polypropylen (PP), Polymethylmetacrylat (PMMA), Polyamid (PA), Tetrafluorethylen/Hexafluorpropylen-COP. (FEP), Polytetrafluorethylen (PTFE), Phenol-Formaldehyd (PF), Epoxyd (EP), Polyurethan (PUR), Polyester (UP), Silikon, Melamin-Formaldehyd (MF), Harnstoff-Formaldehyd (UF), Anilin-Formaldehyd, Capton oder dergleichen bestehen.

10

24. Sensorsystem nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger und gegebenenfalls die Grundplatte, der Kanalträger, der Sensorträger, der Filterträger, das plattenförmige Substrat und/oder die mit der zweiten Oberfläche des Substrates verbundene Platte aus Kunststoffen eine Dicke von 10 μm bis einigen 1000 μm , vorteilhafterweise um 100 μm aufweisen.

15

20

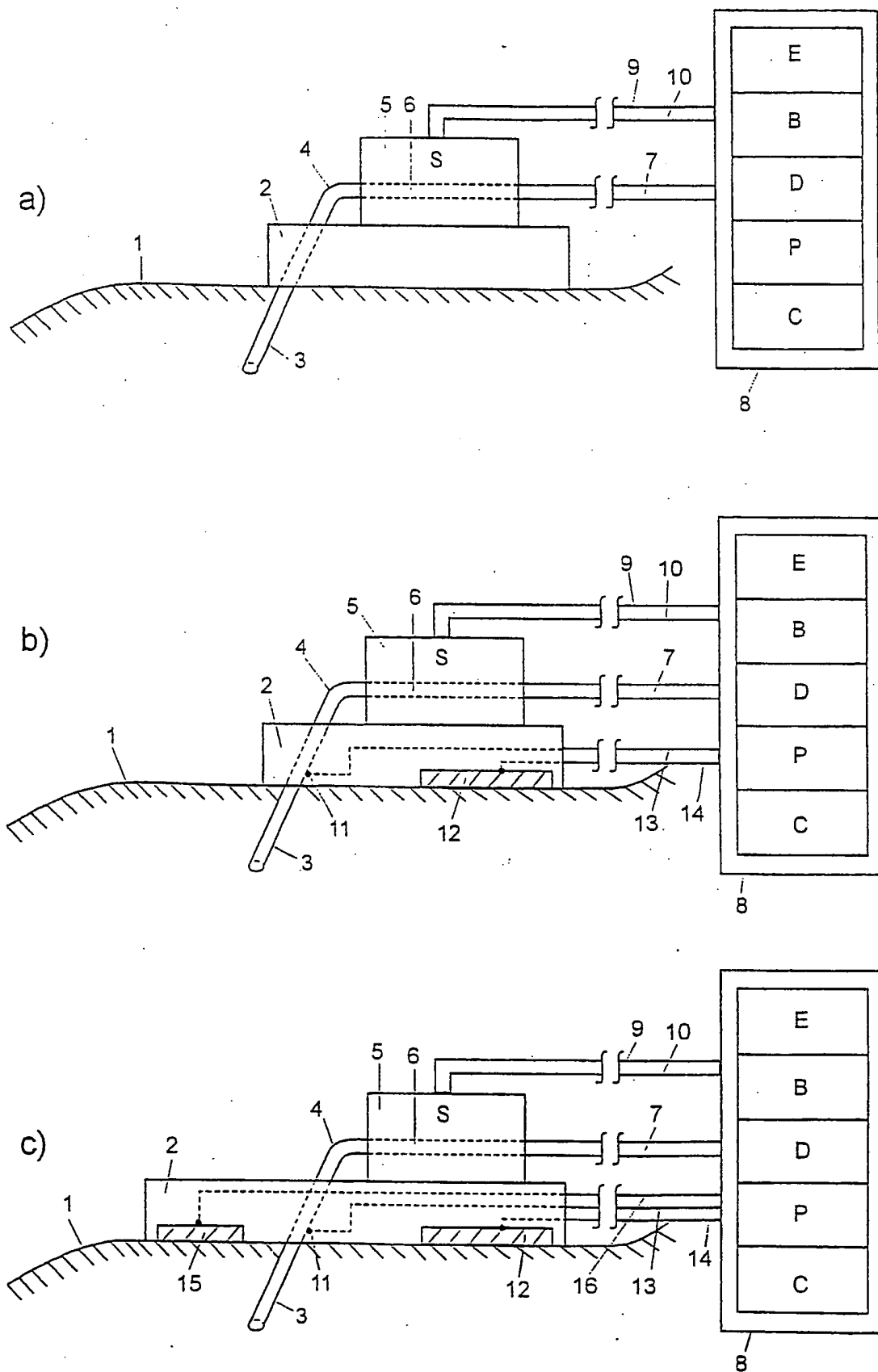
25. Sensorsystem nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger und der Sensor, gegebenenfalls die Grundplatte, der Kanalträger, der Sensorträger, der Filterträger, das plattenförmige Substrat und/oder die mit der zweiten Oberfläche des Substrates verbundene Platte durch Kleben, Schweißen und/oder Laminieren verbunden sind.

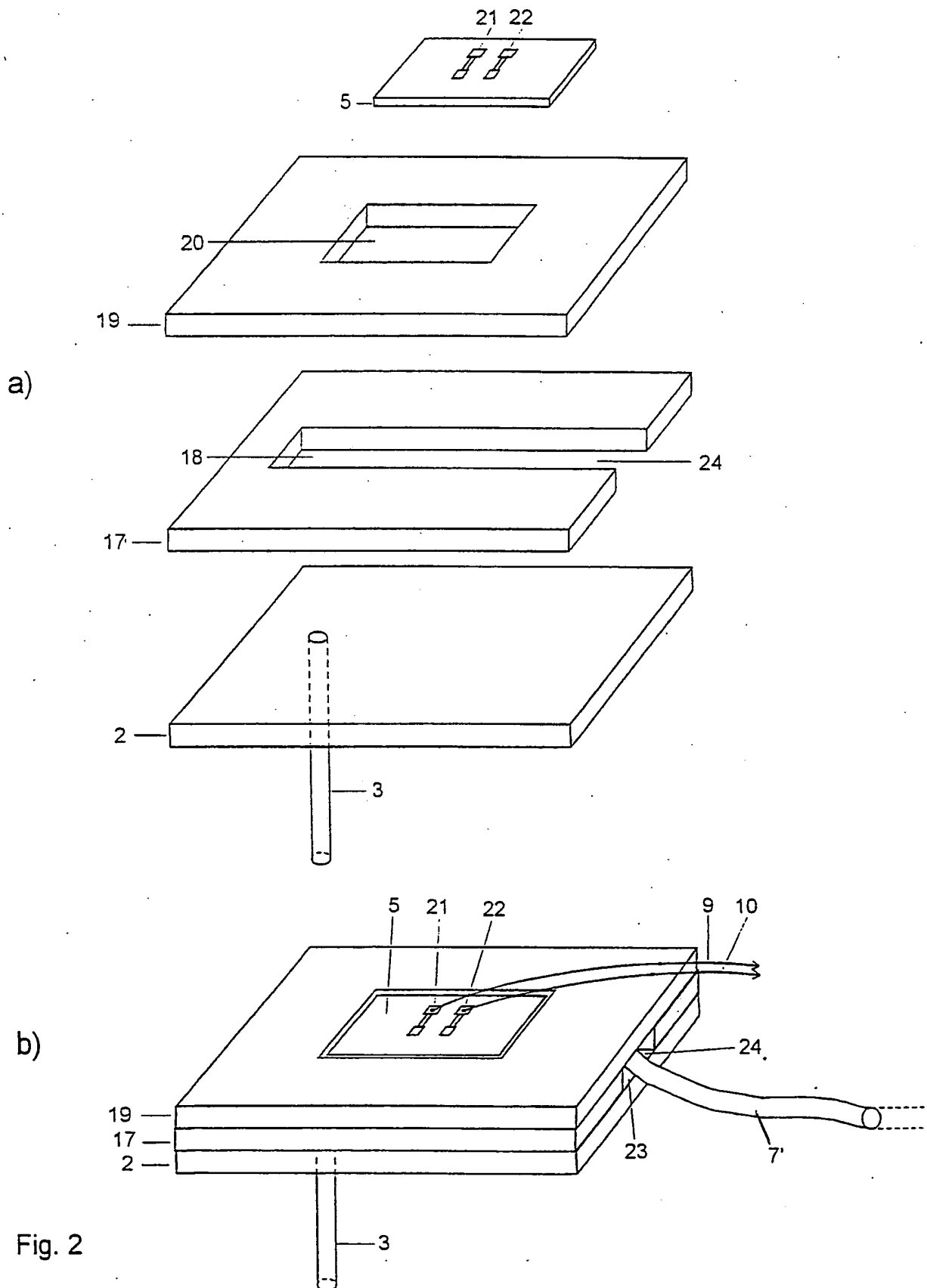
25

30

26. Verwendung eines minimalinvasiven Sensorsystems nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche zur Bestimmung von physikalischen, chemischen und/oder biochemischen Eigenschaften in Lebewesen.

27. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch zur Bestimmung von Stoffkonzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten in vivo.
- 5 28. Verwendung nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche zur Bestimmung der Glukosekonzentration in Blut und/oder interstitieller Flüssigkeit des Menschen.
- 10 29. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 26 bis 28 in der medizinischen, insbesondere humanmedizinischen Diagnostik und Therapeutik.
- 15 30. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch in der Diabetestherapie.





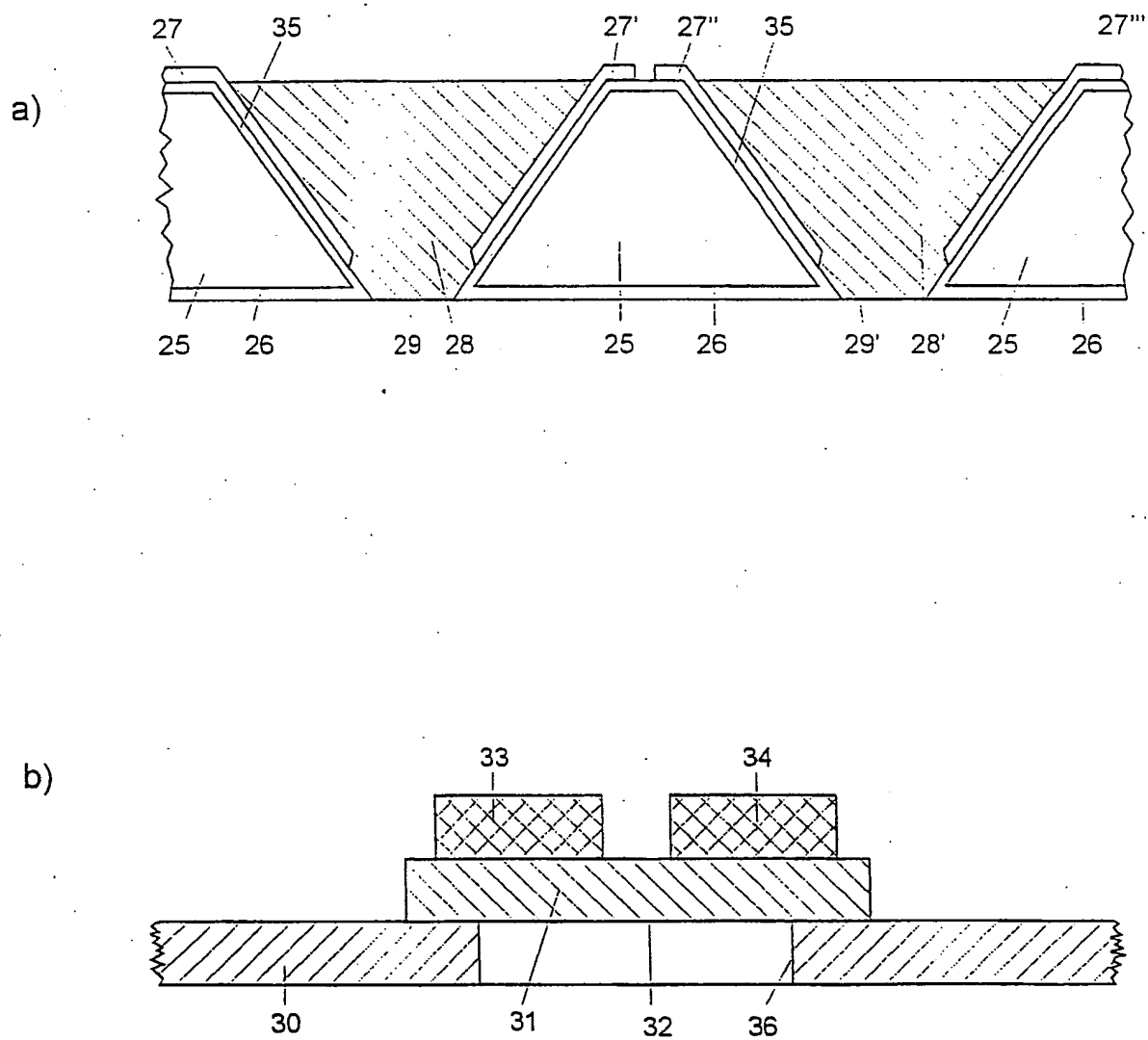


Fig. 3

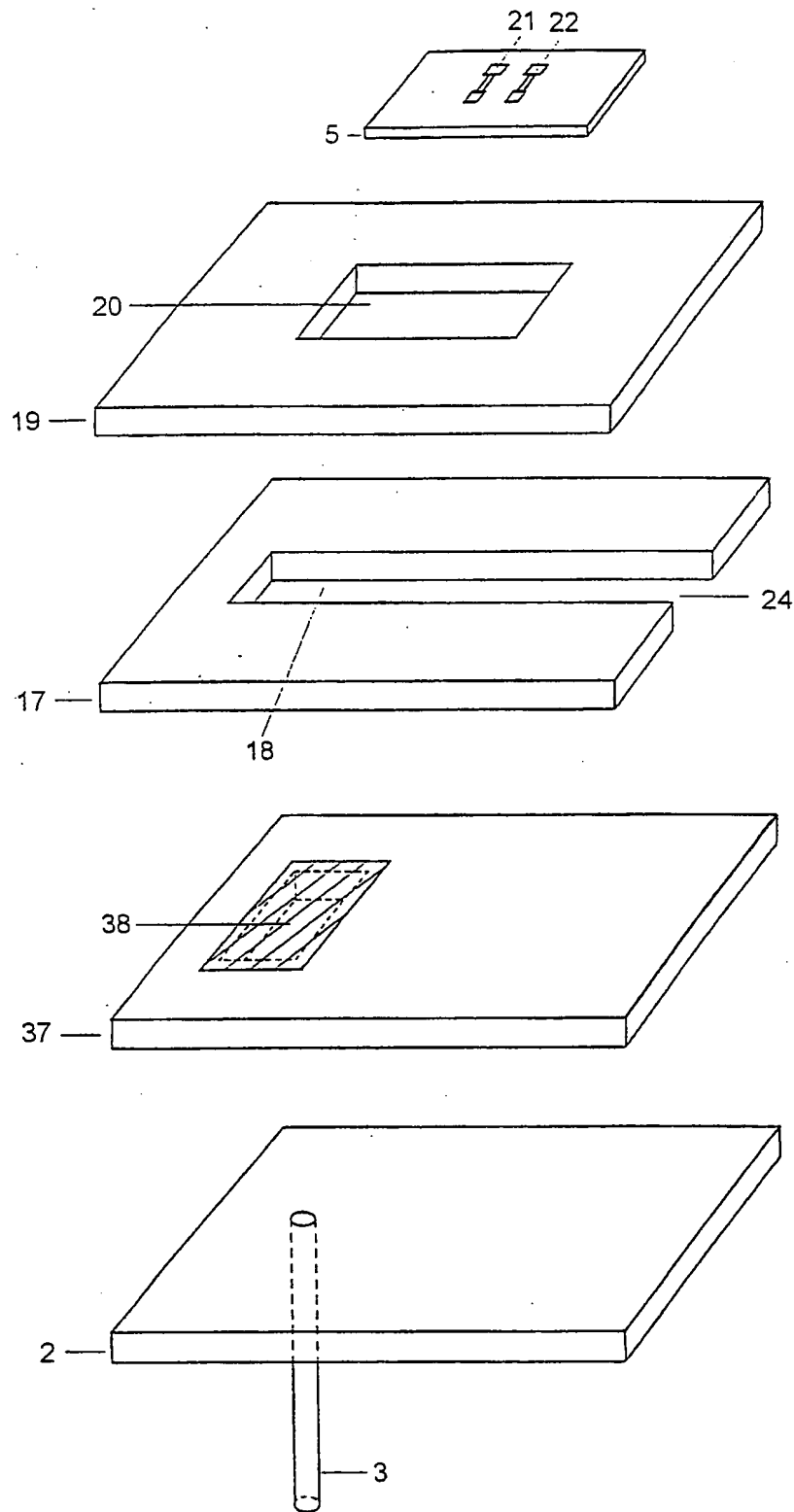


Fig. 4

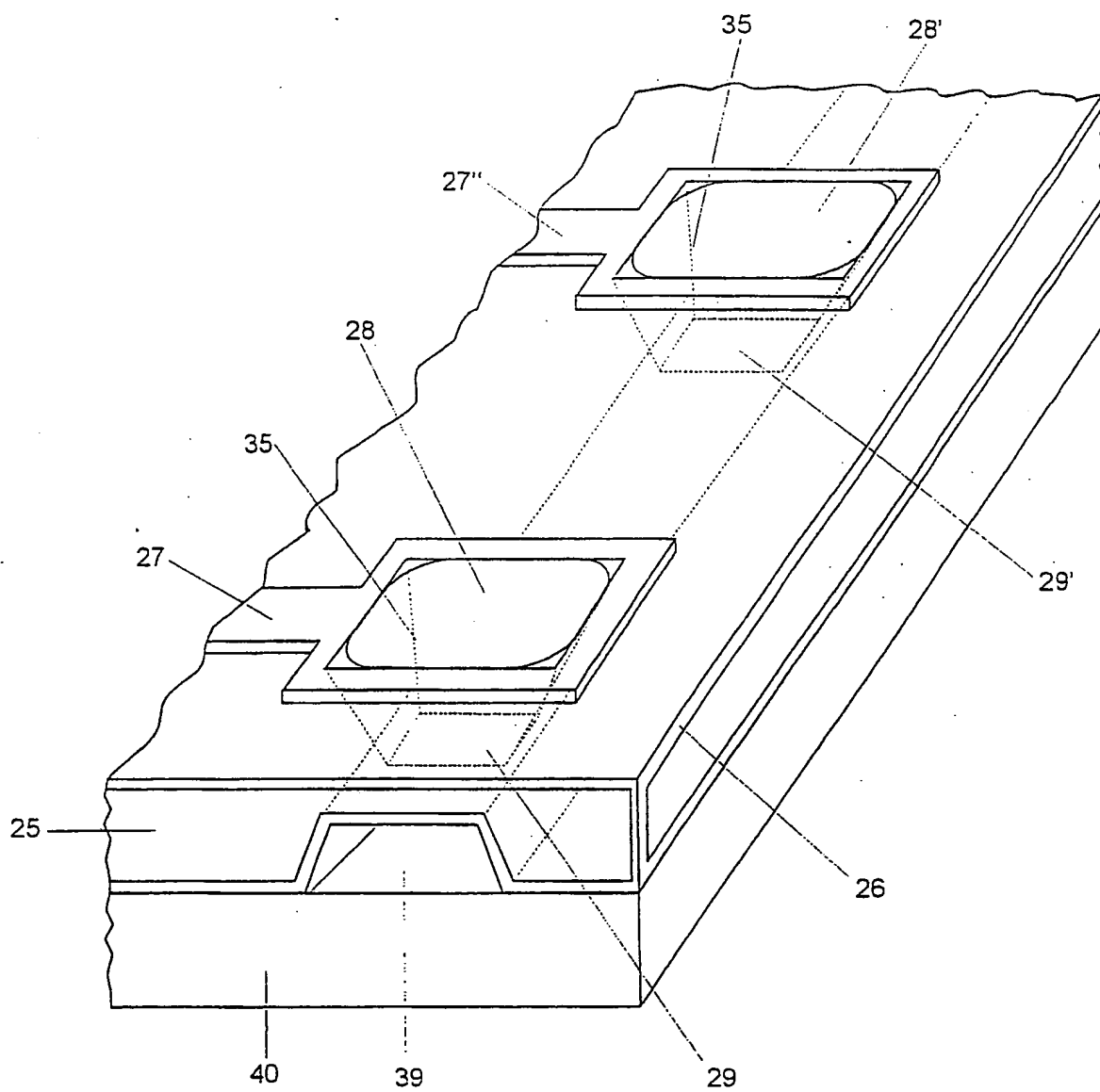


Fig. 5

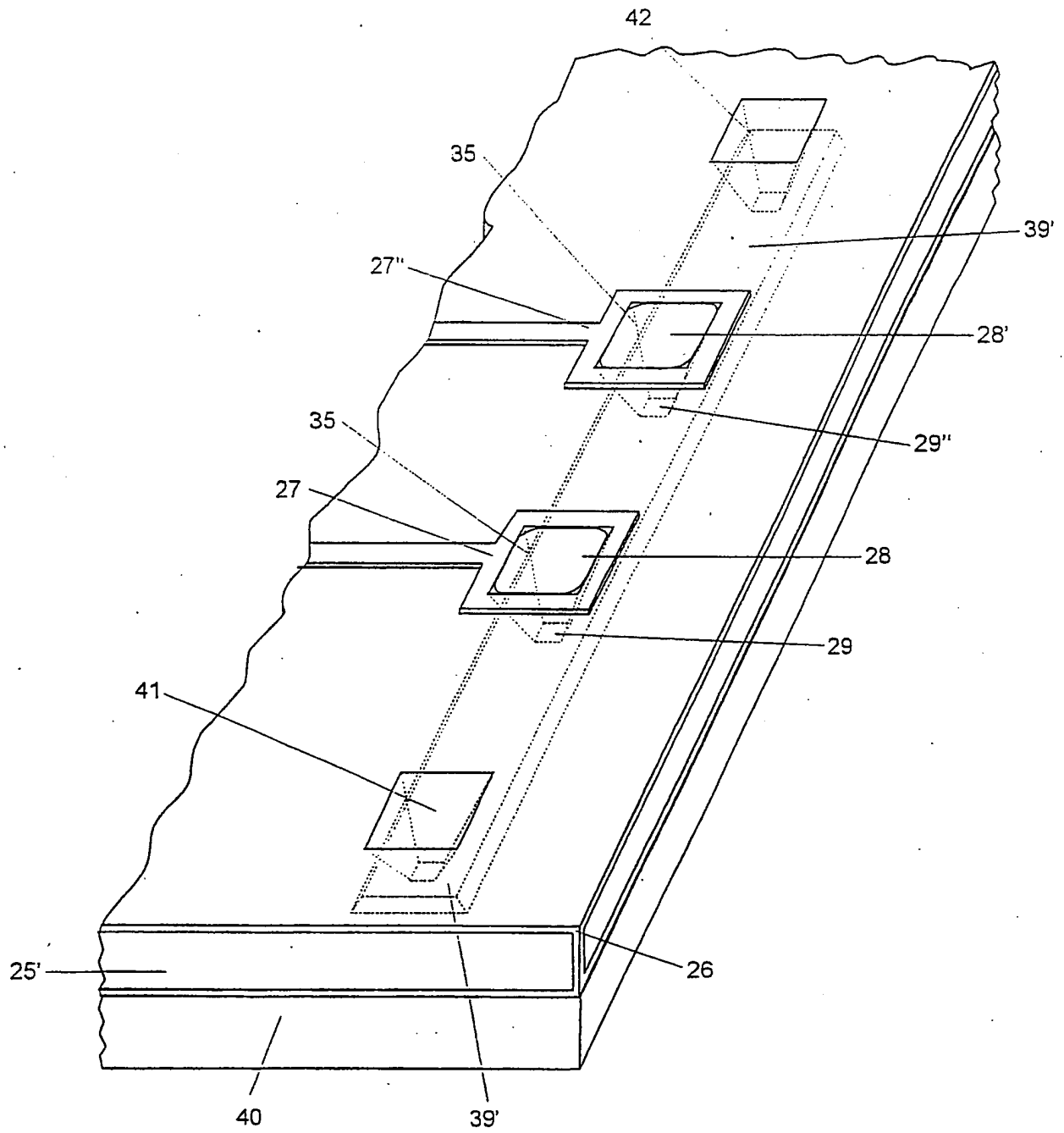
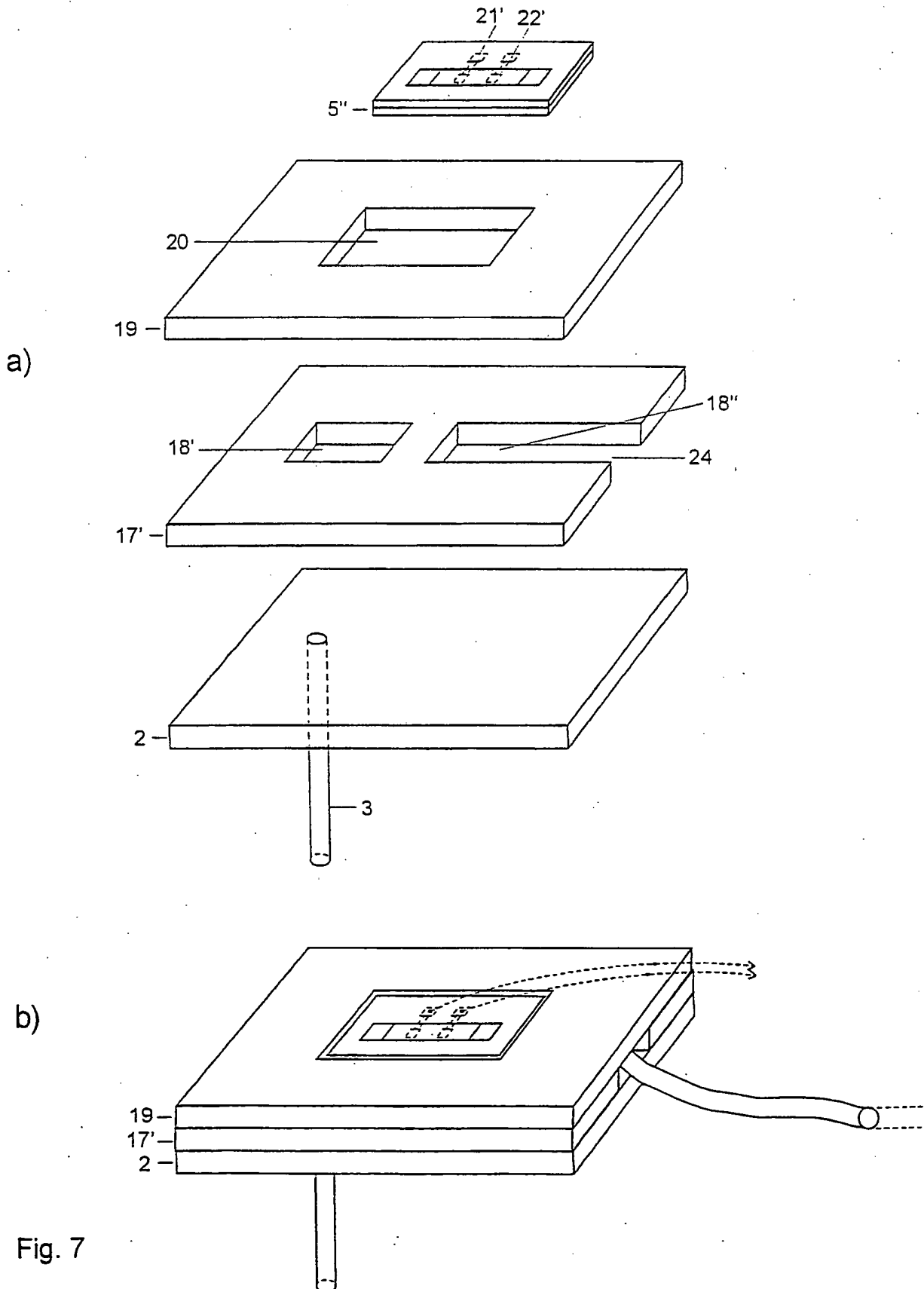


Fig. 6



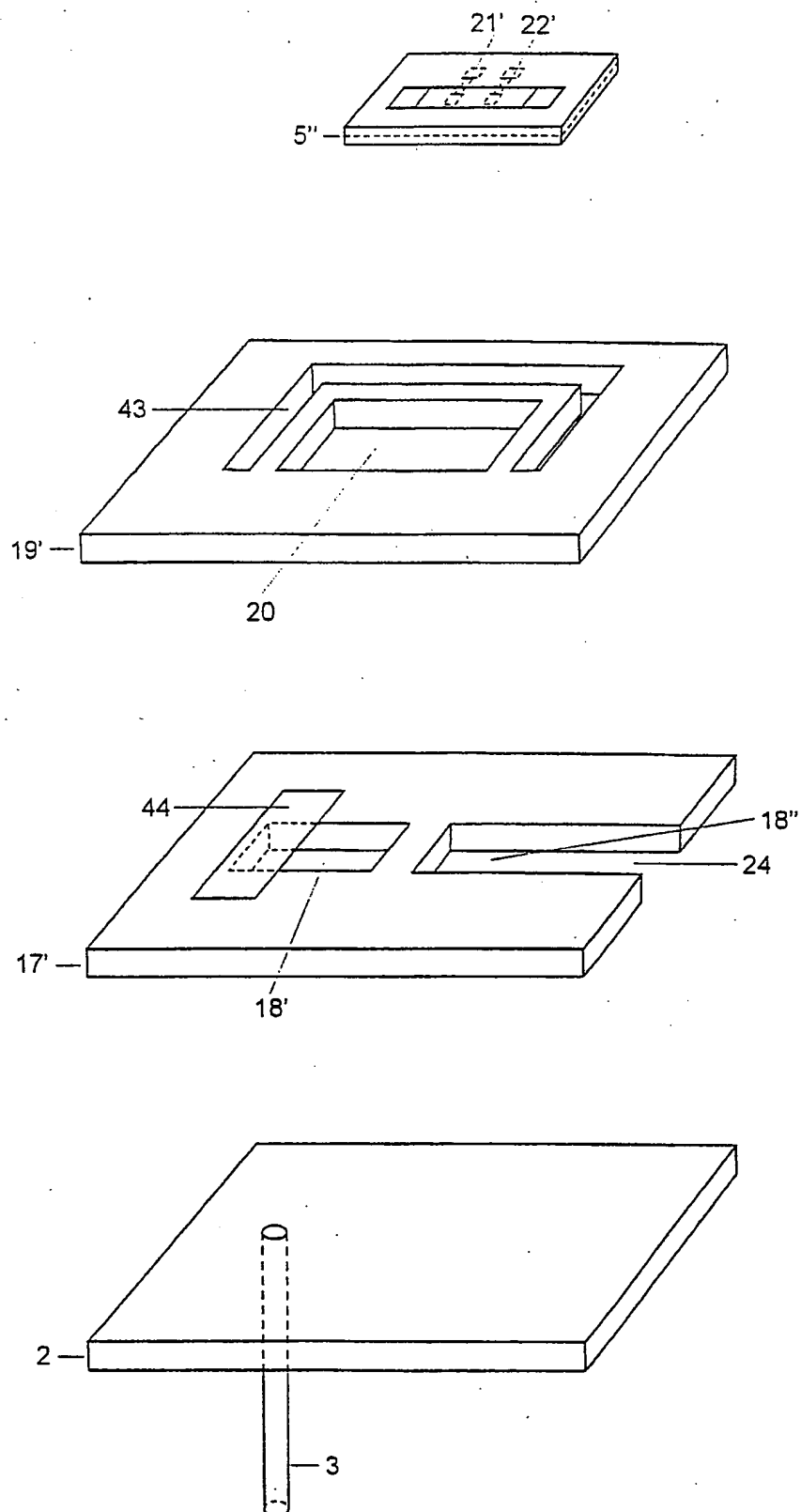
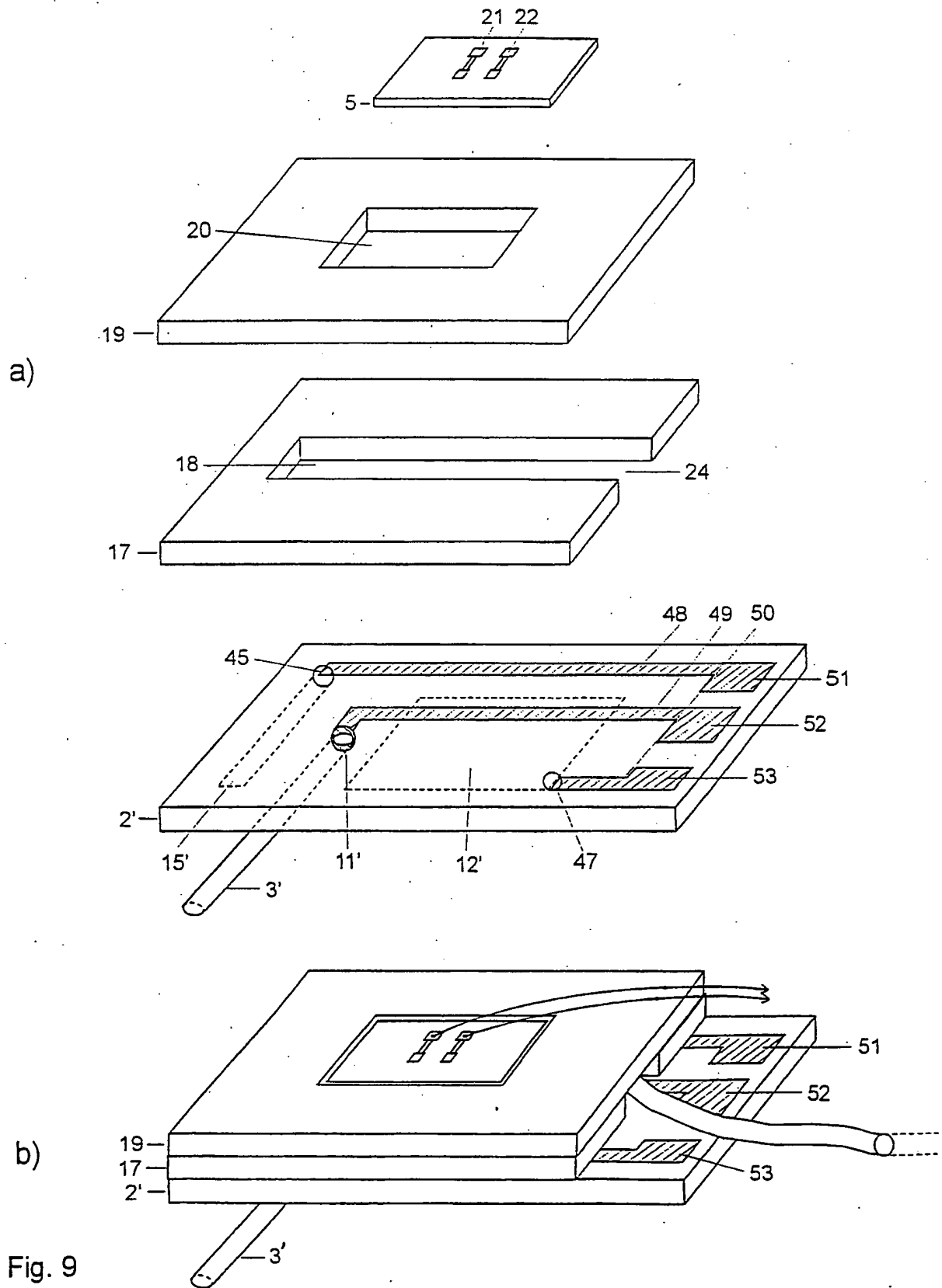


Fig. 8



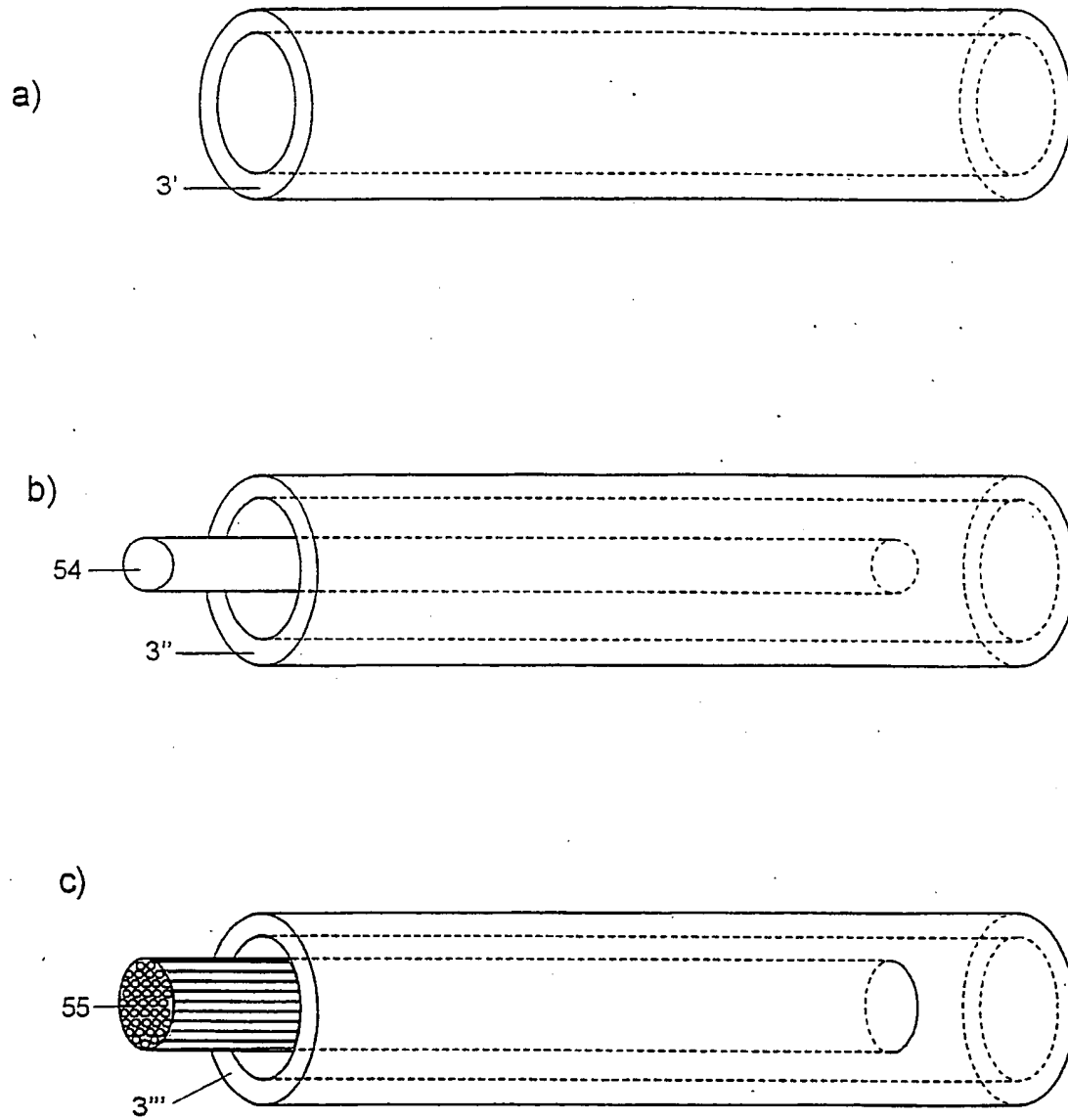
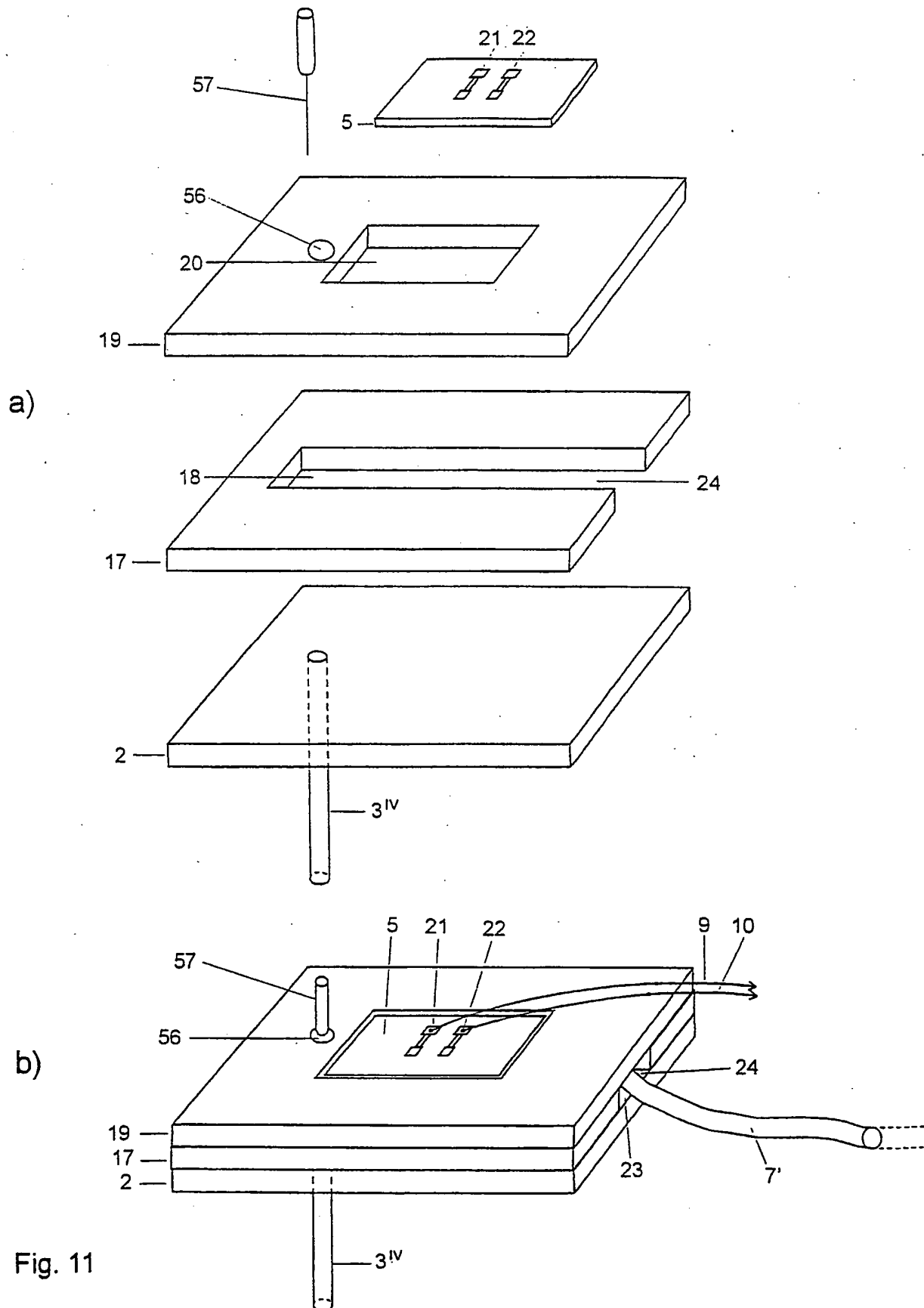


Fig. 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/03126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61B5/00 A61B10/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 193 545 A (AVL MEDICAL) 16 March 1993 (1993-03-16) the whole document	1-5, 7, 8, 26-30
A	US 5 568 806 A (MINIMED) 29 October 1996 (1996-10-29) column 3, line 17 -column 6, line 22	1, 3, 7, 8, 10, 12, 18-21, 23, 26-30
A	EP 0 320 109 A (MEDISENSE) 14 June 1989 (1989-06-14) column 5, line 26 -column 7, line 47 column 9, line 20 -column 10, line 32	1, 2, 4, 9-14, 17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2000

Date of mailing of the international search report

01/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lemercier, D

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5193545	A	16-03-1993	AT 393213 B	10-09-1991
			AT 27189 A	15-02-1991
			DE 4001760 A	09-08-1990
US 5568806	A	29-10-1996	CA 2186885 A	22-08-1996
			EP 0748184 A	18-12-1996
			JP 9512200 T	09-12-1997
			WO 9625089 A	22-08-1996
EP 320109	A	14-06-1989	AU 2479188 A	11-05-1989
			JP 1190336 A	31-07-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int ionales Aktenzeichen

PCT/DE 99/03126

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61B5/00 A61B10/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 193 545 A (AVL MEDICAL) 16. März 1993 (1993-03-16) das ganze Dokument	1-5,7,8, 26-30
A	US 5 568 806 A (MINIMED) 29. Oktober 1996 (1996-10-29) Spalte 3, Zeile 17 -Spalte 6, Zeile 22	1,3,7,8, 10,12, 18-21, 23,26-30
A	EP 0 320 109 A (MEDISENSE) 14. Juni 1989 (1989-06-14) Spalte 5, Zeile 26 -Spalte 7, Zeile 47 Spalte 9, Zeile 20 -Spalte 10, Zeile 32	1,2,4, 9-14,17

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Februar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lemercier, D

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5193545 A	16-03-1993	AT 393213 B	10-09-1991
		AT 27189 A	15-02-1991
		DE 4001760 A	09-08-1990
US 5568806 A	29-10-1996	CA 2186885 A	22-08-1996
		EP 0748184 A	18-12-1996
		JP 9512200 T	09-12-1997
		WO 9625089 A	22-08-1996
EP 320109 A	14-06-1989	AU 2479188 A	11-05-1989
		JP 1190336 A	31-07-1989